

Diagnostische Wertigkeit der PET-CT-Bildgebung mit 68 Galium-markiertem PSMA-Liganden HBED-CC zur Diagnose des rezidivierenden Prostatakarzinoms

(The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68) Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer)

Autoren: Afshar-Oromieh A. et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Feb.; 42(2):197-209

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

Hintergrund

Seit der Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Bildung) mit ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC (= ⁶⁸Ga-DKFZ-PSMA-11) wurde diese Methode als signifikanter Fortschritt zur Diagnostik des rezidivierenden Prostatakarzinoms betrachtet. Es gibt jedoch nur kleine Patientenkohorten, die bisher publiziert wurden. Die Zielsetzung dieser Studie war es daher, die diagnostische Wertigkeit des (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT in einer großen Kohorte zu analysieren und den Einfluss mehrerer möglicher Interaktionsvariablen zu untersuchen.

Material und Methoden

Wir führten eine retrospektive Analyse von 319 Patienten durch, bei denen ein (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT zwischen 2011 und 2014 durchgeführt wurde. Der potentielle Einfluss gewisser Faktoren, wie prostataspezifisches Antigen, PSA-Verdopplungszeit, Gleason score, Androgendeprivationstherapie (ADT), Alter und Menge des injizierten Tracers wurden untersucht. Eine histologische Verifizierung wurde bei 42 Patienten nach PSMA-Ligand PET/CT durchgeführt. Der Tracer uptake wurde in 901 repräsentativen Tumorerläsionen gemessen.

Ergebnisse

Bei 82,8 % der Patienten wurde mindestens eine Läsion, die verdächtig auf ein Prostatakarzinom war, detektiert. Die Tumordetektion war positiv assoziiert mit dem PSA-Wert und Hormontherapie. Gleason score und PSA-DT waren nicht assoziiert mit der Tumordetektion. Der durchschnittliche Maximum-Standard uptake value (SUV-max) der Tumorerläsion war $13,3 \pm 14,6$ (0,7-122,5). Unter denen Läsionen die histologisch verifiziert wurden, zeigten sich 30 falsch-negative bei 4 verschiedenen Patienten. Alle anderen Läsionen (416) waren richtig positiv oder richtig negativ.

Eine Läsions-basierte Analyse der Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiven Wert (NPV) und positiv prädiktiven Wert (PPV) zeigten Werte von 76,6 %, 100 %, 91,4 % und 100 %. Eine Patienten-basierte Analyse zeigte eine Sensitivität von 88,1 %. Von 116 Patienten, die für follow-up-Untersuchungen zur Verfügung standen, wurde bei 50 Patienten eine Lokaltherapie nach (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT durchgeführt.

Zusammenfassung

(68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT kann ein rezidivierendes Prostatakarzinom bei einer hohen Anzahl von Patienten detektieren. Darüber hinaus ist der Tracer hochspezifisch für ein Prostatakarzinom. Die Tumordetektion war positiv assoziiert mit PSMA und Hormontherapie. (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT kann helfen, eine systemische Therapie zu verzögern.

Kommentar

Die PET/CT ist eine Kombination aus Positronen Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (CT) in einem Gerät und vereint somit zwei unterschiedliche und sich ergänzende bildgebende Verfahren. Die Position, Größe, Aktivität und Ausbreitung einer Tumorerkrankung kann so theoretisch im gesamten Körper bestimmt werden. Je nach Tumorentität und Fragestellung kommen unterschiedliche Radiotracer zum Einsatz.

Beim Prostatakarzinom wurden bisher Cholin-basierte Radionuklide wie [18F] und [11C] Cholin verwendet. Aufgrund der heterogenen Datenlage sowie mangelnden Vergleichsstudien zu konventionellen bildgebenden Verfahren wird auch nach aktueller Konsultationsfassung der S3-Leitlinie 2014 die Durchführung eines Cholin-PET/CT lediglich im Rahmen der Rezidivdiagnostik nach Strahlentherapie oder radikaler Prostatektomie bei einem PSA-Wert >2 ng/ml zur Beurteilung der Tumorausdehnung erwogen. Der Einsatz zum Primärstaging oder aber beim metastasierten Prostatakarzinom wird nicht empfohlen. Entsprechend ist die PET/CT derzeit keine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung.

Prostata-spezifisches Membran-Antigen (PSMA) wird als Zelloberflächenprotein physiologisch in der Prostata exprimiert und kommt bei Prostatakarzinomen in allen Stadien vor. Auch bei kastrationsresistenten Prostatakarzinomen tritt diese Überexpression von PSMA auf. Wegen der Enzym-Aktivität von PSMA konnte man spezifische Inhibitoren entwickeln, von denen sich „Small Molecule“-Radiopharmaka ableiten. Durch Kopplung des spezifisch bindenden Motives Glutamat-Harnstoff-Lysin mit dem Chelator HBED-CC, der Ga-68 komplexiert, steht ein neues Radiopharmakon für die Ga-68-PSMA-PET/CT zur Verfügung.

Trotz mangelnder Daten wird das Ga-68-PSMA-PET/CT derzeit in nahezu allen Indikationen der Prostatakarzinombildgebung in Deutschland angewendet. Erste klinische Publikationen, überwiegend in Nuklearmedizinischen Journalen publiziert, weisen die Ga-68-PSMA-PET/CT als vielversprechendes Verfahren zur Detektion des rezidivierenden Prostatakarzinoms aus. Jene Publikationen sind jedoch ausschließlich retrospektiver Natur, umfassen kleine Fallzahlen und sind nicht durch histologische Verifizierung abgesichert.

In der aktuellen retrospektiven Studie werden nun 319 Patienten analysiert, die aufgrund eines PSA-Progresses durch eine (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT zwischen 2011 und 2014 untersucht wurden. Ca. 82% der Patienten boten ein Korrelat der PSA Progression in Form einer PET-positiven Läsion, wobei die PET positiven Patienten einen medianen PSA von 6,02 ng/ml (range 0,01 – 41.395 ng/ml), die PET negativen Patienten einen medianen PSA von 1,14 ng/ml (range 0,03 – 15,8 ng/ml) aufwiesen. Da alle eingeschlossenen Patienten ein Rezidiv, angezeigt durch steigende PSA-Werte, hatten und somit keine echt-negativen Patienten untersucht wurden, ist die Analyse von Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV anhand der Gesamtkohorte nicht zulässig.

Relevant ist somit eine Subgruppe von 42 Patienten, bei denen eine histologische Verifizierung des PET/CT Ergebnisses erfolgte. Die Autoren berichten, dass die histologische Verifizierung in Form von „Punktion oder Operation“ erfolgte. Dabei wird nicht auf die Indikation, Androgendeprivationstherapie, Ort der Punktion oder Template der Lymphknotenentnahme eingegangen. Als Ergebnis wurde eine Läsions-basierte Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert (NPV) und positiv prädiktiver Wert (PPV) von 76,6 %, 100 %, 91,4 % und 100 % berichtet. Ähnlich positive Ergebnisse wurden zunächst auch für die Cholin basierte PET/CT berichtet. Es folgten prospektive Analysen, bei denen im Falle eines PSA-Rezidivs nach standardisierten Templates pelvin/retroperitoneal lymphadenektomiert wurde, somit also auch PET/CT negative Areale in die Analyse einbezogen wurden. Hier lag die Rate falsch negativer Befunde deutlich höher, die Sensitivität

reduzierte sich auf 10% (Steuber et al. Eur J Cancer 2009), 39,7% (Tilki et al. Eur Urol 2013) bzw. 64% (Scattoni et al. Eur Urol 2011).

Ferner schlussfolgern die Autoren, dass (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT helfen kann, eine systemische Therapie zu verzögern. Derartige Aussagen sind durch die aktuelle Publikation nicht gestützt, da es sich nicht um eine interventionelle Studie handelt.

Zusammenfassend sind folgende Fakten der Studie zu entnehmen: Anhand eines heterogenen Patientengutes mit PSA Rezidiv (Range 0,01 – 41.395 ng/ml) nach Prostatektomie und/oder Radiation ist die Positivität einer (68)Ga-PSMA-Ligand PET aktiven Läsion mit steigendem PSA-Wert assoziiert. Ferner besteht auch bei Männern unter Androgendeprivationstherapie eine hohe Expression des (68)Ga-PSMA Tracers. Die hier dargestellte Analyse von 42 Männern mit histologischer Verifizierung lässt die Aussage einer hohen Spezifität (niedrige Rate falsch positiver Ergebnisse) zu. Angaben zur Sensitivität (Rate falsch negativer Läsionen) sind aufgrund der aufgezeigten Limitationen nicht zulässig, ebenso erlauben die dargestellten Ergebnisse derzeit keine therapeutischen Implikationen. Prospektive Studien mit sorgfältiger histologischer Verifizierung sind abzuwarten, um die (68)Ga-PSMA-Ligand PET/CT umfassender bewerten zu können.

Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefon: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315
Fax: +49 (0)40 7410-51323
E-Mail: info@martini-klinik.de www.martini-klinik.de